

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Christoph Härtel

Immunschwäche

Christoph Härtel

Steckbrief

Personen mit einer Schwächung des Immunsystems, sei es durch einen angeborenen Immundefekt oder durch eine sekundäre Immundefizienz (z.B. Immunsuppression, HIV-Infektion) haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Dies betrifft Infektionen mit herkömmlichen Erregern, allerdings auch sogenannte opportunistische Infektionen, z.B. ausgelöst durch nichttuberkulöse Mykobakterien. Entsprechende Hinweise für eine pathologische Infektanfälligkeit bietet das Akronym ELVIS (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) bzw. GARFIELD für immunologische Dysregulation (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, Fieber, Ekzeme, Lymphoproliferation und chronische Darmentzündung). Bei bekanntem Immundefekt bzw. sekundärer Immunsuppression sind entsprechende Vorkehrungen zur Infektionsprävention zu treffen bzw. unter anderem prophylaktisch antiinfektive Medikamente einzusetzen.

Synonyme

- Immundefekt
- Immundefizienz
- Immunsuppression
- Infektanfälligkeit

Keywords

- angeborene Immundefekte
- zelluläre Immundefekte
- humoraler Immundefekt
- Immunsuppression

Definition

Ein Immundefekt ist eine angeborene oder erworbene Immunschwäche.

Epidemiologie

Häufigkeit

Daten zur Häufigkeit liegen nicht vor. Die Epidemiologie ist abhängig von der Grunderkrankung.

Altersgipfel

Ein Altersgipfel ist nicht bekannt.

Geschlechtsverteilung

Es gibt keine Geschlechterwendigkeit.

Prädisponierende Faktoren

Als Risikofaktoren gelten Chromosomopathien, zytoreduktive Therapien oder erworbene Immundefizienz der Mutter durch HIV.

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese hängt von der Grunderkrankung ab und wird in den jeweiligen Kapiteln behandelt.

Symptomatik

Die Symptomatik ist variabel und wird im Folgenden dargelegt.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Im Hinblick auf die Diagnostik eines primären Immundefekts sei auf die Leitlinie AWMF 112–001 verwiesen, die derzeit aktualisiert wird [2].
- Primäre Immundefekte sind seltene Erkrankungen.
- Daten zu Prävalenzen fehlen.
- Bislang sind weit über 300 meist molekular-genetisch definierte Immundefekte bekannt.
- Die mittlere Zeitverzögerung vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt durchschnittlich 5 Jahre, insbesondere beim variablen Immundefektsyndrom.
- In der Leitlinie sind diagnostische Kriterien für das Vorliegen eines möglichen Immundefekts charakterisiert.
- Im Vordergrund steht dabei die pathologische Infektanfälligkeit als Leitsymptom, differenzialdiagnostische Überlegungen zu primären Immundefekten sind in Tab. 48.1 zusammengefasst.
- Es gilt zu berücksichtigen, dass die Abgrenzung zur physiologischen Infektanfälligkeit (im Kleinkindalter bis zu 12 banale Infekte pro Jahr) nicht einfach ist.
- Bei Kindern zwischen 0 und 4 Jahren beträgt die Infektionshäufigkeit etwa 4,9 pro Jahr, im Alter von 5–19 Jahren 2,8 pro Jahr [4] mit entsprechend starker Korrelation zum Alter und Besuch von Betreuungseinrichtungen.
- Klinische Hinweise auf einen primären Immundefekt ergeben sich aus dem ELVIS-Akronym:
  - **E**rreger:
    - Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit sind opportunistische Erreger, z.B. Pneumocystis jiroveci oder Zytomegalievirus, Candida-Sepsis oder nichttuberkulöse Mykobakterien.
    - Auch sind rezidivierende Infektionen mit gewöhnlichen Erregern, wie Pneumokokken oder Herpes-simplex-Virus ein Hinweiszeichen.
    - In Tab. 48.2 sind für bestimmte Immundefekte typische Erreger zusammengefasst.
  - **L**okalisation: Polytope Infektionen lassen an eine systemische Abwehrschwäche denken, auch eine atypische Lokalisation, z.B. ein Leberabszess durch Staphylococcus aureus oder ein Hirnabszess durch Aspergillus fumigatus.
  - **V**erlauf:
    - Der Verlauf ist zumeist protrahiert, mit unzureichendem Ansprechen auf Antibiotikatherapie.
    - Andere Hinweiszeichen sind Infektionskomplikationen durch abgeschwächte

    Erreger, z.B. Rotavirusimpfung und anschließende Rotavirusinfektion [5].

  - **I**ntensität von Infektionserkrankungen als Ausdruck der pathologischen Infektanfälligkeit; betrifft sogenannte Majorinfektionen, wie Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis und invasive Abszesse oder schwerer verlaufende Minorinfektionen, z.B. Otitis media, Sinusitis, Bronchitis oder oberflächliche Hautabszesse [2]
  - **S**umme: bedeutet, dass Anzahl der Infektionen hoch ist, wobei hier objektive und subjektive Kriterien – einschließlich differenzialdiagnostischer Abklärung zu infektionsähnlichen Zuständen, z.B. Fieberschübe ohne Fokus oder obstruktive Bronchitis – schwierig zu unterscheiden sind
- Neben ELVIS kommt GARFIELD als Akronym für eine Störung der Immunregulation in Betracht.
  - **G** steht für nicht nekrotisierende kleinherdige epitheliodzellige Granulome, insbesondere in der Lunge, im lymphatischen Gewebe oder im Darm.
    - Diese finden sich z.B. bei bis zu 20% der Patienten mit variablem Immundefekt, insbesondere wenn neben einem Antikörpermangel auch ein T-Zell-Defekt vorliegt [3].
    - Zumeist können bei den granulomatösen Erkrankungen keine Erreger als kausal identifiziert werden.
  - **A** steht für Autoimmunität, ist eine häufige Manifestation bei primärem Immundefekt und manifestiert sich u.a. durch Autoimmunzytopenien, Autoimmunthyreoiditis und bei etwa 20% der Patienten sowohl Antikörper-vermittelt als auch T-Zell-vermittelt als rheumatoide Arthritis, Vaskulitis, Alopezie oder Diabetes mellitus Typ I.
    - Der Lupus erythematodes kann u.a. mit Komplementdefekten oder auch septischer Granulomatose bzw. partiellen Antikörpermangel-Defekten assoziiert sein.
    - Zudem ist erwähnenswert, dass einige primäre Immundefekte mit Allergien einhergehen können, z.B. DOCK8-Defizienz, Wiskott-Aldrich-Syndrom, IPEX-Syndrom oder auch variable Immundefekte.
  - **RFI** steht für rezidivierendes Fieber.
    - Das rezidivierende Fieber tritt ohne infektiologischen Fokus in Erscheinung.
    - Differenzialdiagnostisch sollten eine zyklische Neutropenie oder auch eine Hämophagozytose ausgeschlossen werden.
  - **E** steht für ekzematöse Erkrankungen der Haut.
    - Diese können für primäre Immundefekte pathognomonisch sein und sind durch Ekzeme, Erythrodermie oder Alopezie geprägt.
    - Zudem finden sich Vitiligo, Vaskulitis und Teleangiektasien.
  - **L** steht für Lymphoproliferation; dies ist gekennzeichnet durch eine pathologische Vergrößerung des Lymphgewebes, insbesondere der Lymphknoten, aber auch eine Hepatosplenomegalie.
    - Zugleich kann das lymphatische Gewebe in Lunge und Gastrointestinaltrakt vergrößert sein und somit als Leitsymptom beim ALPS oder XLP bzw. bei aktivierenden STAT3-Mutationen auftreten.
    - Auch bei Patienten mit variablem Immundefekt ist eine Lymphoproliferation in über 50% der Fälle nachweisbar [1].
  - **D** steht für chronische Darmentzündung. Klinische Hinweiszeichen sind eine frühe bzw. therapieresistente chronische Diarrhö oder eine früh beginnende Kolitis, z.B. beim IPEX-Syndrom, aber auch bei NEMO-Defizienz, XIAP-Defizienz, Defekten im Interleukin-10, Interleukin-10-Rezeptor oder bei der septischen Granulomatose.
- Bei Immundysregulation, charakterisiert durch Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation und chronische Darmentzündung (GARFIELD), sollte an einen primären Immundefekt gedacht werden, zusammenfassend sind folgende Warnzeichen als hilfreich bei der klinischen Identifikation

von Patienten mit primärem Immundefekt zusehen:

  - pathologische Infektionsanfälligkeit (ELVIS)
  - Immundysregulation (GARFIELD)
  - Gedeihstörung bei Jugendlichen oder Erwachsenen auch Gewichtsverlust mit Diarrhö
  - auffällige Familienanamnese, z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome
  - Blutbildauffälligkeiten bzw. Antikörpermangel (anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Hypogammaglobulinämie)
  - genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt durch ein positives Neugeborenenscreening auf primäre Immundefekte (bei Frühgeborenen nur eingeschränkt verwertbar)

- Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf Immundefekt gehören Blutbild und Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgE.
  - Im Differenzialblutbild können erniedrigte Werte Hinweis für ein chronisches Knochenmarkversagen oder ein reduziertes Überleben sein (Knochenmarkversagen bei kombinierten Immundefekten, reduziertes Überleben bei Immunthrombozytopenie oder Autoimmunneutropenie).
  - Eosinophilie kann als Hinweis für Immundysregulation, z.B. beim Hyper-IGE-Syndrom, gedeutet werden.
  - Ebenfalls bedeutsam ist die morphologische Beurteilung des Blutausstrichs, z.B. Howell-Jolly-Körperchen bei Asplenie oder Riesengranula bei Chediak-Higashi-Syndrom.
  - Bei entsprechenden Auffälligkeiten sollte in Zusammenschau mit den klinischen Symptomen eine Vorstellung in einem Immundefektzentrum erfolgen.
  - Viele der primären Immundefekte werden heute durch genetische Diagnostik, u.a. durch Next Generation Sequencing verifiziert.
  - Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein.
  - Ebenso sind weiterführende Untersuchungen, z.B. Impftiter oder Bestimmung der Ig-Subklassen von Experten aus dem Bereich der Immundefektdiagnostik durchzuführen, inkl. Lymphozyten-Typisierung bzw. die Bestimmung des Komplementsystems durch den Globaltest CH50 oder den alternativen Komplementweg durch die Bestimmung von AP50.
  - Generell gilt, dass die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik, genetischen Beratung und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen sollte.
- Als medizinische Notfälle gelten:
  - Erythrodermie in den ersten Lebenswochen
  - Verdacht auf schweren Immundefekt
  - schwere Lymphopenie im ersten Lebensjahr
  - persistierendes Fieber und Zytopenie, u.a. auch bei familiärer Hämophagozytose
  - schwere Neutropenie im Kindesalter
  - schwere Hypogammaglobulinämie
- Diese Kinder sollten dringlich in einem Zentrum mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie vorgestellt werden, da eine supportive Therapie zur Vermeidung von Infektionen eingeleitet werden muss und ggf. rasch eine kausale Therapie in den ersten drei Lebensmonaten (z.B. Stammzelltransplantation) das Überleben dieser Kinder deutlich verbessert.
- Auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Immunologie (www.kinderimmunologie.de) und der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (www.immunologie.de) sind entsprechende Ansprechpartner zu finden.

Tab. 48.1 Differenzialdiagnosen bei Infektanfälligkeit.

Differenzialdiagnose	klinisches Beispiel
lokale Ursachen/Fehlbildungen	Uropathien – Harnwegsinfektionen Liquorfistel - Meningitis Spaltbildung – obere Atemwegsinfektionen
neuromuskuläre Grunderkrankungen (z.B. spinale Muskelatrophie) oder erworbene Erkrankungen (z.B. schwere Zerebralparese)	Atemwegsinfektionen (durch fehlendes Abhusten), Aspirationspneumonien
pulmonale Grunderkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, Mukoviszidose, primäre Ziliendyskinesie, bronchopulmonale Dysplasie)	Atemwegsinfektionen
Störungen der Haut- und Schleimhautbarriere (z.B. Mukositis)	Erregertranslokation; z.B. Late-Onset-Sepsis bei Frühgeborenen, Viridans-Streptokokken-Sepsis nach Hochdosis-Zytarabin-Therapie
sekundär erworbene Immundefekte (z.B. Infektionen: HIV, temporär durch Masernvirus; Immunsuppressiva, antineoplastische Therapie, Anti-Malaria-Therapie)	inkl. opportunistische Infektionen
chronischer enteraler oder renaler Verlust von Proteinen und darüber sekundärer Antikörpermangel	inkl. opportunistische Infektionen
maligne Erkrankungen, z.B. Lymphome, Leukämien oder eine funktionelle Asplenie	z.B. Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Erregern

Tab. 48.2 Klassische Erregerkonstellationen bei bestimmten Immundefekten.

typische pathogene Erreger	klinische Erkrankungen	Auswahl möglicher primärer Immundefekte
intrazelluläre Erreger, nichttuberkulöse Mykobakterien, Salmonellen	disseminierte mykobakterielle Infektion, Arthritis, subkutane Abszesse	SCID; NEMO-Defekt und monogen vererbte Suszeptibilität für Mykobakteriosen (MSMD), Interferon-Gamma-Signalweg-Defekt
Pilzinfektionen, HPV, Molluscum contagiosum und nichttuberkulöse Mykobakterien	Kondylome, Warzen, Pilzinfektionen	GATA2-Defizienz und DOCK8-Defizienz
Infektionen mit bekapselten Erregern, z.B. Pneumokokken-Pneumonie, Neisseria- Meningitis	Pneumonie, Otitis, Sinusitis, Meningitis	Antikörpermangelerkrankung, Komplementdefekte (C2/C3) und Komplementfaktor-1-Mangel bei wiederkehrenden Neisseria-Spezies-Infektionen terminale Komplementdefekte C5/C9 Properdinmangel
Infektionen mit pyrogenen Erregern, z.B. S. aureus, Pneumokokken-Pneumonie, Pseudomonas aeruginosa	Meningitis, Arthritis, Sepsis	Irak4-Defizienz oder MyD88-Defizienz
Kombination S. aureus und Candidainfektion	Hautinfektion, Pneumonie, Abszesse	Hyper-IgE-Syndrom (STAT3-Defizienz), DOCK8-Defizienz und septische Granulomatose
Kombination Infektion mit Aspergillus, Serratien, Burkholderia cepacia	Pneumonie, Sepsis, Lymphadenitis	Defekte der neutrophilen Funktion, z.B. septische Granulomatose
CMV	konnatale CMV-Infektion, Hepatitis, Darminfektion	kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte
invasive Herpes-simplex-Virusinfektion	Herpes, Enzephalitis	TLR3-, TRIF-, TARF3-, TBK1- oder UNC93B1-Defizienz
EBV	fulminante EBV-Erkrankungen, ggf. auch mit Malignombildung, Hämophagozytose	Es kommen u.a. in Betracht: SAP-, XIAP-, oder DOCK8-Defizienz
Pneumocystis jiroveci	Pneumonie ist das Leitbild bei schweren kombinierten Immundefekten	
Candida	rekurrierende bzw. chronische mukokutane Candidiasis	STAT1- oder STAT3-Defizienz oder APECED

Anamnese

Die Anamnese orientiert sich an den klassischen Befunden entsprechend der Infektionsanfälligkeit (ELVIS) und Immunphänomene (GARFIELD).

Körperliche Untersuchung

Siehe oben, Anamnese.

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 48.1

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Grunderkrankung.
- Bei auffälligem Neugeborenenscreening für einen primären Immundefekt sollte eine Kontrolle erfolgen (z.B. unreife Frühgeborene) bzw. eine unmittelbare Kontaktaufnahme mit einem Immundefektzentrum erfolgen.
- Die Therapieoptionen sind supportiv (z.B. Infektionsprophylaxe, Immunglobulingabe) oder kausal (z.B. Stammzelltransplantation).
- Bei sekundärer Immundefizienz sind kausale Therapien möglich (antivirale Kombinationstherapie bei HIV) bzw. eine entsprechende Steuerung der Immunsuppression in Abwägung der effektiven Behandlung der Grunderkrankung versus Nebenwirkungen erforderlich.

Verlauf und Prognose

- Verlauf und Prognose sind abhängig von der Grunderkrankung.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Chapel H, Lucas M, Lee M et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008; 112: 277–286
- [2] Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V. S2k-Leitlinie Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts (10/2017). Im Internet: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/112-001; Stand: 23.05.2023
- [3] Malphettes M, Gérard L, Carmagnet M et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T-cell defect. Clin Infect Dis 2009; 49: 1329–1338
- [4] Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. Epidemiol Infect 1193; 110: 145–160
- [5] Patel NC, Hertel PM, Estes MK et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2010; 362: 314–319

Quelle:

Härtel C. Immunschwäche. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11P7GZ71